

## ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Е.Е. Томина*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В амбулаторных условиях обследованы пациенты (n=141), из них основную группу составили пациенты (n=41) с артериальной гипертензией (АГ), коморбидной с язвенной болезнью (ЯБ), группы сравнения 1 (n=58) – с изолированной АГ и группу сравнения 2 (n=41) – с изолированной ЯБ. Изучены особенности циркадианного ритма систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, показатели циркадианного индекса (ЦИ) у пациентов с изолированными и коморбидными АГ и ЯБ. Установлено, что при коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая степень ночного снижения САД (45% нон-диппер и 15% найт-пиккер) и оптимальная – диастолического (60% диппер). При изолированной ЯБ и при коморбидной с ЯБ АГ значение ЦИ было наименьшим (1,19), что может свидетельствовать об отрицательном модифицирующем влиянии ЯБ на течение АГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, язвенная болезнь, циркадианный ритм, циркадианный индекс

## ЦИРКАДІАННІ РИТМИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, КОМОРБІДНІЙ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ

*О.Е. Томіна*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

В амбулаторних умовах обстежені пацієнти (n=141), з них основну групу склали пацієнти (n=41) з артеріальною гіпертензією (АГ), коморбідною з виразковою хворобою (ВХ), групу порівняння 1 (n=58) – з ізольованою АГ і групу порівняння 2 (n=41) – з ізольованою ВХ. Вивчені особливості циркадіанного ритму систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, показники циркадіанного індексу (ЦІ) у пацієнтів з ізольованими та коморбідними АГ і ВХ. Встановлено, що при коморбідній з ВХ АГ переважала патологічна ступінь нічного зниження САТ (45% нон-диппер і 15% найт-пиккер) та оптимальна – діастолічного (60% диппер). При ізольованій ВХ і при коморбідних з ВХ АГ значення ЦІ було найменшим (1,19), що може свідчити про негативний модифікуючий вплив ВХ на перебіг АГ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, циркадіанний ритм, циркадіанний індекс

## CIRCADIAN RHYTHMS OF BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN ARTERIAL HYPERTENSION, COMORBID WITH PEPTIC ULCER

*O.E. Tomina*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

In out-patient conditions patients were investigated (n=141): of which the core group consisted of patients with hypertension (H) comorbid with peptic ulcer (PU), (n =41), and the comparison group 1 consisted of patients with isolated H (n=58) and comparison group 2 – of patients with isolated PU (n=58). The features of circadian rhythm of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, circadian index (CI) in patients with isolated and comorbid H and PU were studied. Get results that when comorbid with PU H – prevailed pathologic degree of nocturnal SBP reduction (45% of non-dipper and 15% knight-pikker) and normal degree – of DBP (60% dipper). When isolated PU and H with comorbid PU was the smallest value of CI (1,19), which may indicate a negative modifying effect of PU on the H.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, peptic ulcer disease, circadian rhythm, circadian index

Проблема коморбидности заболеваний является одной из наиболее значимых для современной медицины [1]. Широкая распространенность и социальная значимость заболеваний сердечно-сосудистой системы [2] и желудочно-кишечного тракта [3] обуславливает интерес к изучению их сочета-

ния. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний одно из ведущих мест занимает артериальная гипертензия (АГ) (46,2%) [2], язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, со своей стороны, лидирует среди заболеваний органов пищеварения (18,5%) [3, 4]. По разным данным забо-

леваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции составляет 1,1-15,2% [5, 6].

В механизмах развития как АГ, так и ЯБ задействовано множество факторов, в числе которых исключительно важную роль играет нейрогуморальная регуляция [7, 8]. Ее состояние можно оценить, исследуя вариабельность сердечного ритма (ВСР), а так же суточную (циркадианную) периодику [9, 10]. Циркадианный ритм по Холбергу – это биологический ритм за период  $24 \pm 0,4$  часа [10]. Как отмечал Б.С. Алякринский (1986 г.), циркадианные ритмы играют роль общего начала в целостной системе организма, выступая в качестве дирижера всех колебательных процессов. Мерой циркадианных колебаний любой из функций, любого из показателей является циркадианный индекс (ЦИ), который есть отношение среднесуточного значения показателя к средненочному.

Работа выполнена в рамках НИР ХНУ имени В.Н. Каразина «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № государственной регистрации 0109U000622.

Цель работы – выявление особенностей циркадианного ритма систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с коморбидной с ЯБ АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование был включен 141 пациент, которые находились на амбулаторном лечении и были разделены на три группы: основную (АГ+ЯБ), сравнения 1(АГ) и сравнения 2(ЯБ). Основную группу составили пациенты с АГ в сочетании с ЯБ ( $n=41$ ), из них женщин – 34, мужчин – 7, средний возраст  $63 \pm 10$  лет. Из них I степень АГ была в 37%, II – в 53% и III – в 10% случаев, 1 стадия – в 10%, 2 стадия – в 90%. Средняя продолжительность АГ составляла  $11 \pm 7,1$  лет, ЯБ –  $10 \pm 6,8$ , *Helicobacter Pylori*-ассоциированная ЯБ – в 62% случаев. В группу сравнения 1 вошли пациенты с изолированной АГ ( $n=58$ ), из них женщин – 36, мужчин – 22, средний возраст  $56,5 \pm 10,3$  лет. Среди них АГ I степени была у 28% пациентов, II – у 53%, III – у 19%, АГ 1 стадии – у 14%, 2 стадии – у 86%. Средняя продолжительность АГ была  $9,1 \pm 5,9$  лет. Группу сравнения 2 составили пациенты с изолированной ЯБ ( $n=42$ ), из них женщин – 28, мужчин – 14, средний возраст  $42,4 \pm 14,1$  лет. Средняя продолжительность ЯБ –  $9,5 \pm 6,2$  лет, ассоциирована с *Helicobacter Pylori* ЯБ была в 70% случаев.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы сле-

дующие состояния: АГ III стадия, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV функциональный класс, хроническая почечная недостаточность, ЯБ, осложненная кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией.

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ/МОГ, Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (1999, 2007 г.г.) [11]. Для верификации язвенной болезни, согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» (Приказ МЗ Украины №271 от 13.06.2005), проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (Olympus GIF-E), щипцевая биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим патоморфологическим исследованием [12]. Наличие НР определяли с помощью быстрого уреазного теста (URE – Нр-тест, PLIVA-Lachema, Чехия) и гистологического метода (с окраской по Романовскому-Гимзе) [12, 13].

Для установления циркадианного ритма гемодинамических показателей проводилось холтеровское мониторирование с использованием системы CardioSensBP. При суточном мониторировании АД (СМАД) АД измерялось с интервалом в 15 минут в дневные часы и 30 минут – в ночные, ЭКГ регистрировалась на всем протяжении записи. По результатам исследования средних значений ЧСС днем и ночью определяли циркадианный индекс (ЦИ), значение которого в норме составляет 1,24-1,44 [14]. По данным СМАД выделяли следующие степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД: оптимальная СНС (дипперы,  $10\% < СНС < 20\%$ ), недостаточная (нон-дипперы,  $СНС < 10\%$ ), избыточная (овер-диппер,  $СНС > 20\%$ ) и чрезмерное повышение АД в ночные часы (найт-пиккеры,  $СНС < 0\%$ ). В соответствии со СНС АД в каждой группе пациентов были выделены подгруппы: дипперы, нон-дипперы, овер-дипперы и найт-пиккеры по САД и по ДАД.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel – 2003» с вычислением среднего значения ( $M$ ) и ошибки стандартного отклонения ( $m$ ). Достоверности различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая СНС САД (45% нон-диппер

и 15% найт-пиккер) и оптимальная ДАД (60% диппер). В группах с изолированными АГ и ЯБ преобладала патологическая СНС САД и ДАД (табл. 1). При этом ДАД снижалось в ночное время больше, чем САД – в группах с АГ, и одинаково – с изолированной ЯБ.

Процент встречаемости дипперов по САД и ДАД при коморбидной патологии был выше, чем при изолированных, причем при

изолированной ЯБ – меньше всего. Наибольший процент нон-дипперов по САД был при изолированной АГ, по ДАД – при ЯБ. Овер-дипперы по САД наблюдались только в группе изолированной АГ, по ДАД – во всех группах с максимальным процентом при изолированной АГ. Найт-пиккеры более часто встречались в группе изолированной ЯБ.

Таблица 1

**Частоты встречаемости типов СНС САД, ДАД при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ (%±σ)**

СНС АД	САД и ДАД в группах пациентов					
	АГ+ЯБ (n=20)		АГ (n=30)		ЯБ (n=7)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	40±11,0	60±11,0	37±8,8	43±9,0	29±17	29±17
Нон-диппер	45±11,1	15±8,0	53±9,1	17±6,8	43±18	43±18
Овер-диппер	—	20±8,9	3,4±3,0	27±8,1	—	14±13
Найт-пиккер	15±8,0	5±4,8	6,6±4,5	13±6,1	28±17	14±13

Наиболее частые комбинации СНС САД – ДАД во всех группах: диппер – диппер, диппер – овер-диппер, нон-диппер – диппер, нон-диппер – нон-диппер. Характерным является сочетание нон-дипперов по ДАД

только с нон-дипперами по САД в группе изолированной АГ и плюс найт-пеккерами – в группах с ЯБ, особенно при изолированной ЯБ (табл. 2).

Таблица 2

**Сочетание СНС САД и ДАД при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ (%±σ)**

Группы пациентов	САД \ ДАД	Диппер	Нон-диппер	Овер-диппер	Найт-пиккер
АГ+ЯБ	Диппер	20±8,9	—	20±8,9	—
	Нон-диппер	35±9,5	10±6,7	—	—
	Овер-диппер	—	—	—	—
	Найт-пиккер	5±4,8	5±4,8	—	5±4,8
АГ	Диппер	17±6,8	—	20±7,3	—
	Нон-диппер	26±8,0	17±6,8	3,3±2,9	6,7±4,5
	Овер-диппер	—	—	3,3±2,9	—
	Найт-пиккер	—	—	—	6,7±4,5
ЯБ	Диппер	14,2±12,1	—	14,2±12,1	—
	Нон-диппер	14,2±12,1	29±17,0	—	—
	Овер-диппер	—	—	—	—
	Найт-пиккер	—	14,2±12,1	—	14,2±12,1

ЦИ при коморбидной с ЯБ АГ был 1,19±0,07, при изолированной АГ – 1,22±0,1, при изолированной ЯБ – 1,19±0,06. ЦИ имел большие значения в подгруппе дипперов во всех группах, овер-дипперов – при изолированной АГ и найт-пиккеров – при изолированной ЯБ (табл. 3). Меньшие значения ЦИ

при коморбидной с ЯБ АГ наблюдались у найт-пиккеров (по САД) и нон-, овер-дипперов (по ДАД). При изолированных АГ и ЯБ меньшие значения ЦИ характерны были для найт-пиккеров при изолированной АГ и нон-дипперов при изолированной ЯБ.

Таблица 3

**Циркадианный индекс ЧСС при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ в подгруппах с разными типами СНС АД (n±σ)**

СНС АД	Циркадианный индекс в группах пациентов					
	АГ+ЯБ (n=20)		АГ (n=30)		ЯБ (n=7)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	1,20±0,08	1,23±0,06	1,23±0,08	1,26±0,08	1,23±0,03	1,21±0,05
Нон-диппер	1,20±0,07	1,14±0,05	1,22±0,10	1,19±0,07	1,16±0,06	1,15±0,06
Овер-диппер	—	1,15±0,10	1,26±0,05	1,24±0,06	—	1,20±0,03
Найт-пиккер	1,17±0,04	1,22±0,05	1,14±0,09	1,10±0,08	1,20±0,09	1,27±0,05

Циркадианная функциональная активность органов и систем считается универсальным диагностическим критерием общего состояния организма. Искажение или отсутствие циркадианной ритмичности рассматривается, как показатель предпатологии и патологии. Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЧСС широко применяется в кардиологии. Манифестация многих опасных состояний (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть и др.) тесно ассоциирована с суточной периодикой [14, 15]. Недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное время является фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [10, 14, 15, 16]. Результаты изучения СМАД здоровых добровольцев и пациентов с АГ, свидетельствуют, о снижении, в большей мере ДАД, чем САД [17], что нашло подтверждение в нашей работе. Так, в группах с АГ СНС САД была меньше, чем ДАД. Для пациентов с ЯБ характерно отсутствие ночного снижения АД [18], что можно наблюдать в нашем исследовании (наименьшее количество дипперов среди других групп, наибольшее – найт-пиккеров). Нами не было найдено работ, посвященных изучению циркадианной регуляции АД при коморбидных АГ и ЯБ. По нашим данным при коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая СНС САД, как и при изолированной АГ и ЯБ, но при этом число найт-пиккеров при коморбидной с ЯБ АГ выше, чем при изолированной АГ.

Информация о соотношении СНС САД и ДАД, практически, отсутствует. Вопрос о том, как трактовать характер суточного профиля АД в случае разных СНС САД и ДАД, остается открытым. При этом, в литературе, в основном, ориентированность на САД [19, 20]. Результаты нашего исследования могут служить объяснением данного выбора. Так, дипперы по САД во всех группах сочетались дипперами и овер-дипперами по ДАД. В случае же с дипперами по ДАД, во всех группах наблюдалось сочетание с дипперами и нон-дипперами по САД, а при коморбидной патологии и с найт-пиккерами. Характерным было сочетание нон-дипперов по ДАД с найт-пиккерами по САД при наличии ЯБ, что может свидетельствовать о вегетативном дисбалансе при сочетании ЯБ и АГ.

Специфическим показателем вегетатив-

ной регуляции сердца является ЦИ. Так, при АГ отмечается редукция ЦИ, с нарастанием ригидности суточного ритма по мере усиления тяжести заболевания [14]. Сглаживание циркадианного профиля ритма свидетельствует об истощении адаптивных резервов и о развитии феномена «денервированного» сердца. Известно, что снижение ЦИ менее 1.2 сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По нашим данным наименьшее значение ЦИ было характерно для групп с ЯБ, что может свидетельствовать об ее отрицательном модифицирующем влиянии на течение АГ.

## ВЫВОДЫ

1. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии преобладала патологическая степень ночного снижения систолического артериального давления (45% нон-диппер и 15% найт-пиккер) и оптимальная -
2. диастолического (60% диппер).
3. В группах с артериальной гипертензией диастолическое артериальное давление снижалось в ночное время больше, чем систолическое, а в группе с изолированной ЯБ – в одинаковой степени.
4. Наиболее частые комбинации степеней ночного снижения систолического – диастолического артериального давления во всех группах: диппер – диппер, диппер – овер-диппер, нон-диппер – диппер, нон-диппер – нон-диппер. При наличии язвенной болезни характерным было сочетание нон-дипперов по диастолическому артериальному давлению с найт-пиккерами по систолическому.
5. При изолированной язвенной болезни и при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии значение ЦИ было наименьшим (1,19), что может свидетельствовать об отрицательном модифицирующем влиянии язвенной болезни на течение артериальной гипертензии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости детального исследования пациентов с АГ, коморбидной с ЯБ с учетом циркадианного ритма САД, ДАД и ЧСС для повышения качества диагностики и лечения данных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – С. 56–59.
2. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз: аналіт.-статист. посіб. / [Т.С. Манойленко, О.І. Прокопишин, І.Л. Ревенько] ; під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К. : «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2008. – 111с.
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів

- травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №1. – С. 17–20.
4. Філіппов Ю.О. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби / Ю.О. Філіппов, З.М. Шмігель // Гастроентерологія. – 2003. – №. 34. – С. 3–12.
  5. Гребенев А.Л. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни / А.Л. Гребенев, Т.Д. Большакова, А.А. Шептулин // Сов. медицина. – 1983. – № 10. – С. 12–16.
  6. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни / Ю.В. Смирнов, В.Н. Ослопов, И.Л. Билич [и др.] // Терапевт. арх. – 1990. – № 2. – С. 48–50.
  7. Руководство по гастроэнтерологии / [Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Серов В.В. и др.]; под ред. Ф.И.Комарова, А.Л. Гребенева. – М.: «Медицина», 1995. – С. 456–457.
  8. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь, Вторичные Гипертензии / Е.П. Свищенко, Н.В. Коваленко. – К.: «Либідь». – 2002. – С. 12–52.
  9. Исследуем регуляторные процессы / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко, А.С. Исаева [и др.]. – Донецк: ЧП Бугасова, 2005. – 196с.
  10. Kiser K. Father Time. / Kim Kiser // Minn Med. – 2005. – Vol. 88 (11). – P. 26–30.
  11. Mancia G. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol.28. – P. 1462–1536.
  12. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки – Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271.
  13. Howden C.W. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori / C.W. Howden, R.H. Hunt // Am. J. of Gastroenterology. – 1998., Vol. 93. – 2330 p.
  14. Makarov L.M. Circadian index as indicator of stable organization of heart circadian rhythm / L.M. Makarov // Klin Med. – 2000. – Vol.78(1). – P. 24–27.
  15. Maemura K. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases / K. Maemura, N. Takeda, R. Nagai // J Pharmacol Sci. – 2007. – Vol. 103. – P. 134–138.
  16. Киричек А.А Циркадианный индекс как индикатор хроноструктуры биоритмов сердца / А.А. Киричек, Р. Агарвал, Н.А. Дмитриев // Вестник российского университета дружбы народов, серия Медицина. – 2008. – № 8. – С. 285–288.
  17. Mancia G Ambulatory blood pressure monitoring / G. Mancia, P. Gamba, S. Omboni [et al.] // J Hypertens. – 1996. – Vol.14 (2) – P. 61–66.
  18. Кравцова Т. Ю. Суточное мониторирование электрокардиограммы, артериального давления и психовегетативные расстройства в острый период язвенного гастродуоденального кровотечения при гипертонической болезни / Т. Ю. Кравцова, В. В. Щекотов, Н. Г. Алеева // Клиническая медицина. – 2009. – №5. – С. 47–51
  19. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / [Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская]; под ред. В.С. Моисеева. М.: «Сервье», 1999. – 234 с.
  20. World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J Hypertension. – 1999. – № 17. P. 151–183.